

• 临床论著 •

糖耐量正常人群 HbA1c 分布特点及相关因素分析

刘丽红¹ 王闻博¹ 郭来敬² 王健松² 东黎光³

【摘要】 目的 分析糖化血红蛋白(HbA1c)在糖耐量正常(NGT)人群中的分布特点及相关因素。方法 选择北京市首钢四个社区糖尿病普查人群的资料,所有参加者进行人体学测量、75 g葡萄糖耐量试验(OGTT),同时检测HbA1c、空腹血糖(FPG)、OGTT后2 h血糖值(2 h PG)及血生化。将9 711名符合入选标准的NGT人群的结果纳入分析,比较HbA1c在不同性别及年龄组间(青年组、中年组、老年组及老老年组)的差异;根据HbA1c水平分为 $\leq 5.6\%$ 、 $5.7\% \sim 6.4\%$ 和 $\geq 6.5\%$ 三组,比较三组的临床特点;采用Logistic回归方法分析与HbA1c相关的因素。结果 (1) HbA1c在NGT人群呈正态分布,平均 $(5.69 \pm 0.44)\%$,95% CI为 $4.83\% \sim 6.55\%$;男性与女性之间HbA1c的水平有差异($P < 0.05$),尤其在老年组(60~79岁)差异显著($P < 0.01$)。(2) HbA1c随着年龄的增加逐渐升高,HbA1c、FPG及2 h PG在青年组(16~44岁)与中年组(45~59岁)间均有统计学差异($P < 0.01$);HbA1c、FPG在青年组、中年组都与老年组(60~79岁)和老老年组(≥ 80 岁)间有统计学差异($P < 0.01$),而2 h PG与老老年组无统计学差异;老年组和老老年组无统计学差异。(3) HbA1c $\leq 5.6\%$ 与HbA1c $5.7\% \sim 6.4\%$ 和 $\geq 6.5\%$ 组之间在年龄、体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)、收缩压(SBP)、血胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平、FPG和2 h PG均有统计学差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);而HbA1c $5.7\% \sim 6.4\%$ 与 $\geq 6.5\%$ 组之间比较差异均无统计学意义。(4) Logistic回归分析显示HbA1c与性别、年龄、BMI、WHR、SBP、TC、FPG呈正相关,与DBP、HDL-C呈负相关。结论 NGT人群的HbA1c随年龄的增长而升高,并与FPG呈正相关;处于高危HbA1c范围的非糖尿病人群应加强对FPG、2 h PG和心血管危险因素的监测。

【关键词】 血红蛋白A,糖基化; 糖耐量正常; 年龄; 空腹血浆葡萄糖

Analysis of glycosylated hemoglobin values in 9 711 normal glucose tolerance population Liu Lihong¹, Wang Wenbo¹, Guo Laijing², Wang Jiansong², Dong Liguang³. ¹Department of Endocrinology, ²Chronic Disease Institute, ³Community Health Service Center, Beijing University Shougang Hospital, Beijing 100144, China

Corresponding author: Guo Laijing, Email: guolaijing@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the result of glycosylated hemoglobin (HbA1c) measurement and related factors in normal glucose tolerance (NGT) population. **Methods** A 75 g glucose tolerance test (OGTT) was administered in all participants from diabetes (DM) screening population of Shougang four community. HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), 2 hour plasma glucose (2 h PG) after OGTT and blood biochemical test were conducted. Anthropometric measurements were performed to all the subjects. A total of 9 711 individuals with normal FPG and 2 h PG were included for data analysis. All the subjects were divided into three groups by levels of HbA1c, and the clinical characteristics of the three groups were compared. Logistic regression was used to analyze the correlation of HbA1c to related factors. **Results** HbA1c was normally distributed in NGT populations. The range of HbA1c was $4.9\% \sim 6.5\%$, $(5.69 \pm 0.44)\%$. There was difference in HbA1c between men and women ($P < 0.05$). Especially, there was significant difference ($P < 0.01$) in the older group (60 to 79 years old). HbA1c increased with age. There was significant

differences among the young group (16 to 44 years old), middle-aged group (45-59 years), the elderly groups (60 to 79 years) and very elderly group (≥ 80 years) in HbA1c, FPG and 2 h PG ($P < 0.01$), whereas there was no significant difference between the elderly groups and the very elderly group. There were statistically significant between HbA1c $\leq 5.6\%$ group and HbA1c 5.7%-6.4% group, HbA1c $\geq 6.5\%$ group in body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), systolic blood pressure (SBP), serum cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, FPG and 2 h PG ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), whereas there was no significant difference between HbA1c 5.7%-6.4% group and $\geq 6.5\%$ group. Logistic regression analysis showed that HbA1c was positively correlated with gender, age, BMI, WHR, SBP, TC, FPG and was negatively correlated with DBP, HDL-C. **Conclusion** HbA1c is positively correlated with age and FPG in the population with normal glucose tolerance. The non-diabetic population with high risk HbA1c should be monitor FPG, 2 h PG and related cardiovascular risk factors.

【Key words】 Hemoglobin A, glycosylated; Normal glucose tolerance; Age; Fasting plasma glucose

糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) 是人体血液中被糖基化的部分血红蛋白, 红细胞的寿命约为 120 d, HbA1c 的比例可以反映 2~3 个月的平均血糖水平, 目前广泛用于评价糖尿病患者的血糖控制情况和评估糖尿病微血管并发症的危险度。2010 年美国糖尿病学会 (ADA) 正式将 HbA1c 作为诊断糖尿病的方法之一^[1]。本研究选择糖耐量正常 (normal glucose tolerance, NGT) 人群了解 HbA1c 的分布特点和相关因素。

对象与方法

一、研究对象

选自 2011 年 12 月至 2012 年 8 月在北京市首钢四个社区招募自愿进行糖尿病筛查的自然人群的普查资料。入选标准: (1) 根据 1999 年 WHO 诊断糖尿病的标准, 经 75 g 葡萄糖耐量试验 (OGTT) 确认为 NGT 者, 即空腹血糖 (FPG) < 6.1 mmol/L, 且 OGTT 后 2 h 血糖值 (2 h PG) < 7.8 mmol/L。 (2) 血常规显示红细胞及血红蛋白浓度在正常范围。共计 18 469 人参加了此次糖尿病筛查, 符合标准 9 711 人, 男 3 188 人, 女 6 523 人, 进入统计分析。年龄 16~90 岁, 平均年龄 (55.23 ± 7.92) 岁。

二、研究方法 (横断面研究)

1. 基线调查: 按照标准方法测量身高、体重、腰围、臀围及血压。采取静脉血测量血常规、肝肾功能、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、FPG、2 h PG 及 HbA1c 水平。

2. OGTT 试验: 检查前晚至检查当日晨, 禁食 10 h 以上。检查当日空腹, 7:30~8:30 抽取空腹血样后, 将 250~300 ml 溶有 75 g 葡萄糖的温水

5 min 内喝完。从喝第一口糖水起计算时间, 120 min 时抽取糖负荷后 2 h 静脉血样, 时间误差控制在 120 min 前后 10 min。试验期间避免剧烈运动、禁止食用任何食物。

三、统计学分析

Access 数据库录入数据。应用 SPSS 16.0 软件包行统计分析。根据 WHO 最新的年龄划分标准分为青年、中年、老年及老老年组。根据 HbA1c 水平将所有受试者分为 HbA1c $\leq 5.6\%$ 、HbA1c 5.7%~6.4% 和 HbA1c $\geq 6.5\%$ 三组。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 One-way ANOVA 方差分析, 两两比较方差齐时采用 LSD 检验; TG 呈非正态分布, 采用中位数 (四分位数间距) 表示, 检验是取自然对数转换成正态分布后再进行方差分析; HbA1c 的影响因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、NGT 人群的基本资料

入选 NGT 人群的 HbA1c 水平为 (5.69 ± 0.44)%, 呈正态分布, 采用正态分布法的双侧 95% CI 确定参考范围, 计算公式为 $\bar{x} \pm 1.96s$, 即 ($5.69 \pm 1.96 \times 0.44$)%, 计算得出 HbA1c 参考范围为 4.83%~6.55%。

二、不同性别及年龄分组比较

男性与女性之间 HbA1c 的水平有差异 ($P < 0.05$), 尤其在老年组 (60~79 岁) 差异显著 ($P < 0.01$)。HbA1c 随着年龄的增加逐渐升高, 青年组 (16~44 岁) 与中年组 (45~59 岁) 的 HbA1c、FPG 及 2 h PG 间均有统计学差异 ($P < 0.01$), 而青年组、中年组都与老年组 (60~79 岁) 和老老年组 (≥ 80 岁) 间

均有统计学差异 ($P<0.01$), 而2 h PG与老老年组无统计学差异。见表1, 2。

三、根据HbA1c水平分组比较

2010年ADA正式批准HbA1c指标用于诊断和筛查糖尿病, 将HbA1c $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病的诊断界值, 将HbA1c水平在5.7%~6.4%之间者归为糖尿病高危人群。本研究采用推荐归类标准, 分为

HbA1c $\leq 5.6\%$ 、HbA1c 5.7%~6.4%和HbA1c $\geq 6.5\%$ 三组, 比较三组间指标的差异。结果显示: HbA1c $\leq 5.6\%$ 与HbA1c 5.7%~6.4%和 $\geq 6.5\%$ 两组的年龄、体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、收缩压(SBP)、TC、TG、LDL-C、FPG和2 h PG均有统计学差异 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 而HbA1c 5.7%~6.4%和 $\geq 6.5\%$ 组之间比较均无统计学意义, 见表3。

表1 不同性别及年龄分组比较

组别	男		女		例数合计	F 值	P 值
	例数	HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	例数	HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)			
整体	3 188	5.68 $\pm$ 0.44	6 523	5.70 $\pm$ 0.44	9 711	4.337	0.037
16~44 岁(青年组)	184	5.59 $\pm$ 0.37	463	5.55 $\pm$ 0.43	647	1.799	0.180
45~59 岁(中年组)	1 999	5.66 $\pm$ 0.44 ^b	4 761	5.69 $\pm$ 0.44 ^a	6 760	4.813	0.028
60~79 岁(老年组)	985	5.72 $\pm$ 0.45 ^{acd}	1 284	5.78 $\pm$ 0.42 ^{ac}	2 269	12.81	0.000
≥ 80 岁(老老年组)	20	5.92 $\pm$ 0.53 ^{ac}	15	5.79 $\pm$ 0.70 ^b	35	0.413	0.525
F 值		7.849		36.103			
P 值		0.000		0.000			

注: 与青年组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$; 与中年组比较, ^c $P<0.01$; 与老老年组比较, ^d $P<0.05$

表2 不同年龄组间 HbA1c、FPG 和 2 h PG 的比较

组别	例数	HbA1c		FPG(mmL/L, $\bar{x} \pm s$)	2 h PG(mmL/L, $\bar{x} \pm s$)
		% , $\bar{x} \pm s$	双侧 95% CI 确定参考范围		
整体	9 711	5.69 $\pm$ 0.44	4.83%~6.55%	5.21 $\pm$ 0.40	6.04 $\pm$ 1.06
16~44 岁(青年组)	647	5.56 $\pm$ 0.41	4.76%~6.36%	5.14 $\pm$ 0.39	5.85 $\pm$ 1.08
45~59 岁(中年组)	6 760	5.68 $\pm$ 0.44 ^a	4.82%~6.54%	5.20 $\pm$ 0.40 ^a	6.01 $\pm$ 1.06 ^a
60~79 岁(老年组)	2 269	5.75 $\pm$ 0.44 ^{ab}	4.89%~6.61%	5.26 $\pm$ 0.39 ^{ab}	6.19 $\pm$ 1.04 ^{ab}
≥ 80 岁(老老年组)	35	5.86 $\pm$ 0.60 ^{ac}	4.68%~7.04%	5.34 $\pm$ 0.38 ^{ac}	5.95 $\pm$ 1.16
F 值		38.633		21.774	24.021
P 值		0.000		0.000	0.000

注: HbA1c: 糖化血红蛋白; FPG: 空腹血糖; 2 h PG: OGTT后2 h血糖值。与青年组比较, ^a $P<0.01$; 与中年组比较, ^b $P<0.01$, ^c $P<0.01$

表3 不同 HbA1c 水平临床及实验室资料比较

HbA1c	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	WHR($\bar{x} \pm s$)	FPG(mmL/L, $\bar{x} \pm s$)	2 h PG(mmL/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)
整体	9 711	55.23 $\pm$ 7.92	25.14 $\pm$ 3.41	0.87 $\pm$ 0.06	5.21 $\pm$ 0.40	6.04 $\pm$ 1.06	5.69 $\pm$ 0.44
$\leq 5.6\%$	4 548	54.13 $\pm$ 7.75 ^a	24.64 $\pm$ 3.34 ^a	0.86 $\pm$ 0.06 ^a	5.09 $\pm$ 0.39	5.93 $\pm$ 1.06	5.35 $\pm$ 0.27
5.7%~6.4%	4 853	56.17 $\pm$ 7.93	25.55 $\pm$ 3.41	0.88 $\pm$ 0.06	5.31 $\pm$ 0.38	6.13 $\pm$ 1.06	5.92 $\pm$ 0.19
$\geq 6.5\%$	310	56.73 $\pm$ 8.08 ^c	25.91 $\pm$ 3.51 ^c	0.89 $\pm$ 0.06 ^{bc}	5.37 $\pm$ 0.42	6.10 $\pm$ 1.04	6.96 $\pm$ 0.62
F 值		85.319	93.272	107.703	425.455	41.273	10070.000
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
HbA1c	例数	TC(mmL/L, $\bar{x} \pm s$)	TG[mmL/L,M(Q1~Q3)]	HDL-C(mmL/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C(mmL/L, $\bar{x} \pm s$)	SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
整体	9 711	5.18 $\pm$ 0.97	1.19(0.87~1.69)	1.48 $\pm$ 0.39	3.16 $\pm$ 0.80	127.41 $\pm$ 15.95	74.57 $\pm$ 9.59
$\leq 5.6\%$	4 548	5.04 $\pm$ 0.92 ^a	1.12(0.82~1.59) ^a	1.49 $\pm$ 0.40 ^a	3.04 $\pm$ 0.76 ^a	125.69 $\pm$ 15.75 ^a	74.74 $\pm$ 9.63
5.7%~6.4%	4 853	5.31 $\pm$ 0.99	1.26(0.91~1.77)	1.46 $\pm$ 0.37	3.26 $\pm$ 0.82	128.87 $\pm$ 15.88	74.45 $\pm$ 9.50
$\geq 6.5\%$	310	5.36 $\pm$ 0.94 ^c	1.29(0.96~1.73) ^c	1.46 $\pm$ 0.34	3.29 $\pm$ 0.79 ^c	129.71 $\pm$ 17.40 ^c	74.12 $\pm$ 10.15
F 值		98.192	44.979	9.072	98.107	50.156	1.417
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.243

注: 与HbA1c 5.7%~6.4%组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$; 与HbA1c $\leq 5.6\%$ 组比较, ^c $P<0.01$

表4 HbA1c影响因素的Logistic回归分析

变量	β	SE	Wald	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
性别	0.320	0.054	34.554	0.000	1.377	1.238	1.532
FPG	1.398	0.060	548.178	0.000	4.049	3.601	4.551
TC	0.262	0.024	115.528	0.000	1.300	1.239	1.363
HDL-C	-0.180	0.064	7.850	0.005	0.835	0.736	0.947
SBP	0.011	0.002	29.901	0.000	1.011	1.007	1.015
DBP	-0.027	0.003	66.673	0.000	0.973	0.967	0.980
WHR	3.130	0.443	50.021	0.000	22.867	9.606	54.435
年龄	0.018	0.003	31.253	0.000	1.018	1.011	1.024
BMI	0.032	0.008	17.357	0.000	1.033	1.017	1.048
常数项	-12.694	0.540	552.755	0.000	0.000		

注: β : 回归系数; SE: 标准误; FPG: 空腹血糖; BMI: 体质指数; WHR: 腰臀比; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

四、HbA1c影响因素的Logistic回归分析

以“性别、年龄、BMI、WHR、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、2 h PG”为自变量,“是否HbA1c $\geq$ 5.6%”为应变量,探讨HbA1c的影响因素。采用Logistic回归模型,用逐步法筛选可能的影响因素,结果显示,HbA1c与性别、年龄、BMI、WHR、SBP、TC、FPG呈正相关,与DBP、HDL-C呈负相关。见表4。

讨 论

本组NGT人群HbA1c参考范围4.83%~6.55%,各年龄组的HbA1c参考范围不尽相同,从青年组4.76%~6.36%、中年组4.82%~6.54%、老年组4.89%~6.61%直到老老年组4.68%~7.04%,提示HbA1c参考范围的确立是否应该考虑年龄因素。FOS(Framingham Offspring Study)研究和NHANES(National Health and Nutrition Examination Survey)调查都显示在非糖尿病人群中HbA1c与年龄呈正相关,且这种相关与FPG和2 h PG无关^[2]。两项研究结果是年龄每增加1岁,HbA1c分别增加0.014%和0.010%,与本研究结论(0.018%)相似。年龄是2型糖尿病发病的独立危险因素^[3],>45岁者是2型糖尿病高发人群,本研究显示中年后HbA1c逐渐增高,并存在显著性差异,也是对2型糖尿病发生的预警。

HbA1c相对于FPG和OGTT对于糖尿病筛查和诊断的优越性主要是检测的稳定性、准确性和操作的简便性。本研究中FPG随年龄的增加而升高,并与HbA1c呈正相关,而2 h PG与HbA1c无相关性,提示HbA1c可与FPG联合作为糖尿病筛查和诊断的指标。Carson等^[4]研究结果显示HbA1c和FPG对美国成年人糖尿病诊断的一致率可达97.7%。因此,

HbA1c和FPG有良好的相关性,联合检测对糖尿病诊断有较好的敏感性和特异性,都将推动HbA1c在糖尿病诊断和筛查中应用。

2010年ADA正式批准HbA1c指标用于诊断和筛查糖尿病,将HbA1c $\geq$ 6.5%作为糖尿病的诊断界值,将HbA1c水平在5.7%~6.4%之间者归为糖尿病高危人群,而这部分人群罹患2型糖尿病的风险高达41.3%。最新研究表明,正常范围较高水平的HbA1c是2型糖尿病的独立危险因素^[5]。本组研究处于HbA1c高危范围的人群,除FPG、2 h PG均高于对照组外,BMI、WHR、SBP、TC、TG、LDL-C均显著增高,提示增高的HbA1c不仅与糖代谢异常有关,还可能与潜在的脂代谢紊乱有关。血脂异常可促进动脉硬化的发生,有研究发现随着颈动脉内膜中层厚度的增加,HbA1c数值显著升高,认为HbA1c有待成为评估颈动脉硬化的重要指标^[6]。2010年ADA年会公布了一系列最新研究成果,其中包括HbA1c可用于预测糖尿病患者发生心血管事件的风险,甚至在非糖尿病人群中HbA1c也与心血管事件的发生相关。鉴于HbA1c与心血管疾病或心血管事件的相关性,HbA1c可能是非糖尿病人群预测心血管疾病或事件的指标之一^[7-8]。在人群中通过检测HbA1c、识别HbA1c偏高或糖尿病高危人群,针对这一人群的心血管危险因素进行积极、有效地给予综合干预可显著降低患者高血压、高血脂和BMI水平,达到有效预防或延缓糖尿病的进展及与糖尿病进展相关的心血管疾病或糖尿病慢性并发症的发生、发展^[9-10]。非糖尿病人群HbA1c与心血管危险因素的关系应该受到重视,不仅要加强血糖的监测,同时还应注意监测相关的心血管危险因素。

参 考 文 献

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2010, 33: S62-S69.
- [2] Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1c levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004[J]. Diabetes care, 2008, 31: 1991-1996.
- [3] Andersson C, van Gaal L, Caterson ID, et al. Relationship between HbA1c levels and risk of cardiovascular adverse outcomes and all-cause mortality in overweight and obese cardiovascular high-risk women and men with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2012, 55(9): 2348-2355.
- [4] Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, et al. Comparison of A1c and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U. S. adult[J]. Diabetes Care, 2010, 33: 95-97.
- [5] Bonora E, Kiechl S, Mayr A, et al. High-normal HbA1c is a strong predictor of type 2 diabetes in the general population[J]. Diabetes Care, 2011, 34(4): 1038-1040.
- [6] 苏丹, 魏璇. 糖化血红蛋白与糖耐量正常老年人颈动脉硬化的关系[J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(4): 404-407.
- [7] vantRiet E, Rijkkelijkhuizen JM, Alsema M, et al. HbA1c is an independent predictor of non-fatal cardiovascular disease in a Caucasian population without diabetes: a 10-year follow-up of the Hoorn Study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2012, 19(1): 23-31.
- [8] 陈祥吉, 黄晓波, 刘雅, 等. 成都地区中老年糖耐量正常人群糖化血红蛋白参考范围[J]. 四川医学, 2015, 36(1): 11-14.
- [9] 萧丽军, 缪珩. 老年糖耐量正常者糖尿病危险因素综合干预后的变化[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(15): 12-15.
- [10] Oguntibeju OO, Odunaiya N, Oladipo B, et al. Health behavior and quality of life of patients with type 2 diabetes attending selected hospitals in south western Nigeria[J]. West Indian Med J, 2012, 61(6): 619-626.

(收稿日期: 2015-08-10)

(本文编辑: 戚红丹)

刘丽红, 王闻博, 郭来敬, 等. 糖耐量正常人群 HbA1c 分布特点及相关因素分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10 (2): 183-187.

中华医学会